

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNEE 1934

THÈSE

N°

198

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Pierre BOURGOIN

Né le 8 Septembre 1903, à VENDOME (Loir-et-Cher)

---

Essais  
de Perfusion Pulmonaire

Travail du Laboratoire de Physiologie

---

*Président : Monsieur Léon BINET, Professeur.*

---

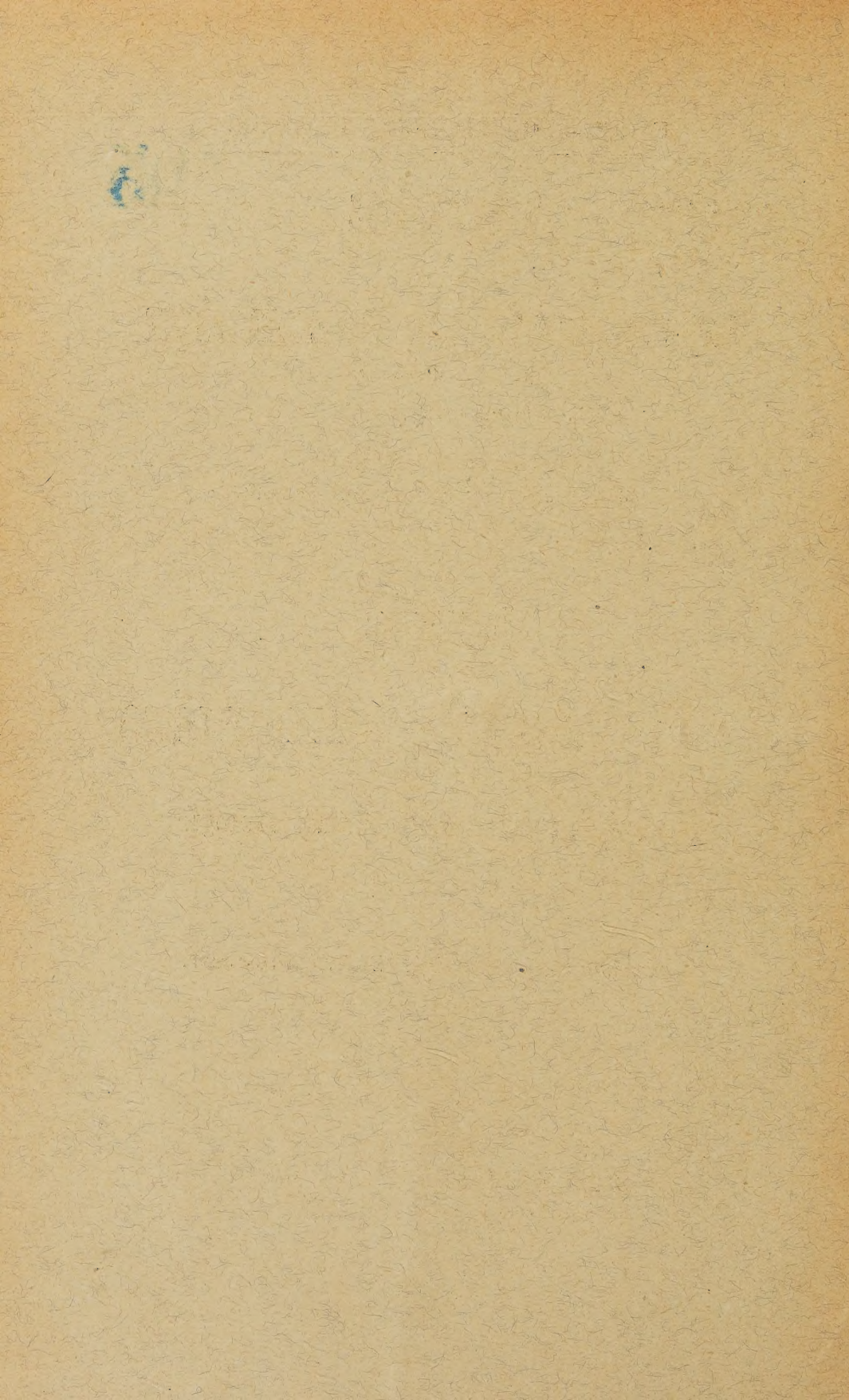
PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

---

1934



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNEE 1934

THÈSE

N° \_\_\_\_\_

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Pierre BOURGOIN

Né le 8 Septembre 1903, à VENDOME (Loir-et-Cher)

---

Essais  
de Perfusion Pulmonaire

Travail du Laboratoire de Physiologie

---

*Président : Monsieur Léon BINET, Professeur.*

---

PARIS  
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS  
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

---

1934

Beyen .....

G. ROUSSY.

# I. — Professeurs

|                                                                   |                 |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Anatomie</b> .....                                             | <b>MM.</b>      |
| Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....      | ROUVIERE.       |
| Physiologie .....                                                 | PROUST.         |
| Physique médicale.....                                            | Léon BINET.     |
| Chimie médicale.....                                              | STROHL.         |
| Bactériologie .....                                               | DESGREZ.        |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale.....                 | Robert DEBRE.   |
| Pathologie et thérapeutique générales.....                        | BRUMPT.         |
| Pathologie médicale.....                                          | BAUDOUIN.       |
| Pathologie chirurgicale.....                                      | CLERC.          |
| Anatomie pathologique.....                                        | CHEVASSU.       |
| Histologie .....                                                  | ROUSSY.         |
| Pharmacologie et matière médicale.....                            | CHAMPY.         |
| Thérapeutique .....                                               | TIFENEAU.       |
| Hygiène et médecine préventive.....                               | LOEPER.         |
| Médecine légale.....                                              | TANON.          |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie.....                   | BALTHAZARD.     |
|                                                                   | LAIGNEL.        |
|                                                                   | LAVASTINE.      |
| Pathologie expérimentale et comparée.....                         | FIESSINGER.     |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie.....                     | Maur. VILLARET. |
|                                                                   | ACHARD.         |
| <b>Clinique médicale</b> .....                                    | BEZANÇON.       |
|                                                                   | CARNOT.         |
|                                                                   | Marcel LABBE.   |
| Hygiène et clinique de la première enfance.....                   | LEREBoulLET.    |
| Clinique des maladies des enfants.....                            | NOBECOURT.      |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.... | H. CLAUDE.      |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....              | GOUGEROT.       |
| Clinique des maladies du système nerveux.....                     | GUILLAIN.       |
| Clinique des maladies infectieuses.....                           | LEMIERE.        |
|                                                                   | CUNEO.          |
| <b>Clinique chirurgicale</b> .....                                | GOSSET.         |
|                                                                   | GREGOIRE.       |
|                                                                   | LENORMANT.      |
| Clinique ophtalmologique.....                                     | TERRIEN.        |
| Clinique urologique.....                                          | MARION.         |
|                                                                   | BRINDEAU.       |
| <b>Clinique d'accouchements</b> .....                             | COUVELAIRE.     |
|                                                                   | JEANNIN.        |
| Clinique gynécologique.....                                       | J.-L. FAURE.    |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....                | OMBREDANNE.     |
| Clinique thérapeutique médicale.....                              | RATHERY.        |
| Clinique oto-rhino-laryngologique.....                            | LEMAITRE.       |
| Clinique thérapeutique chirurgicale.....                          | Pierre DUVAL.   |
| Clinique propédeutique.....                                       | SERGEANT.       |
| Clinique de la Tuberculose.....                                   | Léon BERNARD.   |
| Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....               | MATHIEU.        |
|                                                                   | HOVELACQUE.     |
| <b>Professeurs sans chaire</b> .....                              | MULON.          |
|                                                                   | OLIVIER.        |
|                                                                   | VERNE.          |

# II. — Agrégés en exercice

|                    |                          |
|--------------------|--------------------------|
| <b>MM.</b>         | <b>MM.</b>               |
| ALAJOUANINE .....  | FEY .....                |
| BENARD Henri ..... | Urologie.                |
| BERNARD Et. ...    | Parasitologie.           |
| BOULIN .....       | Bactériologie.           |
| BROCQ .....        | Pathologie chirurgicale. |
| BULLIARD .....     | DE GAUDART               |
| CATHALA .....      | D'ALLAINES.              |
| CHABROL .....      | Pathologie chirurgicale. |
| CHEVALLIER ..      | GAYET .....              |
| DOGNON .....       | Physiologie.             |
| DONZELOT .....     | GIROUD .....             |
|                    | HAGUENAU .....           |
|                    | HALPHEN .....            |
|                    | HAZARD .....             |
|                    | Pathologie médicale.     |
|                    | Oto-rhino-laryngologie   |
|                    | Pharmacologie.           |



# MM.

|                             |                            |
|-----------------------------|----------------------------|
| HUGUENIN ....               | Anatomie pathologique.     |
| JOANNON .....               | Hygiène.                   |
| LABBE Henri...              | Chimie biologique.         |
| LACOMME .....               | Obstétrique.               |
| LANTUEJOUL ..               | Obstétrique.               |
| LAROCHE Guy.                | Pathologie médicale.       |
| LEMAIRE .....               | Pathologie expérimentale.  |
| LEVEUF .....                | Pathologie chirurgicale.   |
| LEVY (M <sup>re</sup> J.).. | Pharmacologie.             |
| LEVY-VALENSI.               | Neurologie et Psychiatrie. |
| MOREAU .....                | Pathologie médicale.       |
| MOULONGUET .                | Pathologie chirurgicale.   |
| MOUQUIN .....               | Pathologie médicale.       |
| OVERLING .....              | Anatomie pathologique.     |
| PETIT-                      |                            |
| DUTAILLIS.                  | Pathologie chirurgicale.   |

# MM.

|                |                                 |
|----------------|---------------------------------|
| PIEDELIEVRE .  | Médecine légale.                |
| PORTES .....   | Obstétrique.                    |
| QUENU .....    | Pathologie chirurgicale.        |
| RICHER .....   | Physiologie.                    |
| SANNIE .....   | Chimie biologique.              |
| SENEQUE .....  | Pathologie chirurgicale.        |
| SEZARY .....   | Dermatologie et syphiligraphie. |
| TROISIER ..... | Pathologie expérimentale.       |
| TURPIN .....   | Pathologie médicale.            |
| VALLERY-RADOT  |                                 |
| (Pasteur).     | Pathologie médicale.            |
| VELTER .....   | Ophthalmologie.                 |
| VIGNES .....   | Obstétrique.                    |
| WILMOTH .....  | Pathologie chirurgicale.        |

## III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

### MM.

|               |                          |
|---------------|--------------------------|
| ALGLAVE ..... | Pathologie chirurgicale. |
| BUSQUET ..... | Pharmacologie.           |
| CHAILLEY-     |                          |
| BERT.....     | Physiologie.             |

### MM.

|               |                       |
|---------------|-----------------------|
| LEROUX .....  | Anatomie pathologique |
| NEVEU-        |                       |
| LEMAIRE....   | Parasitologie.        |
| ZIMMERN ..... | Physique.             |

## IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

### MM.

|                |                         |
|----------------|-------------------------|
| ABRAMI .....   | } Clinique médicale.    |
| AUBERTIN ..... |                         |
| BRULE .....    |                         |
| CHIRAY .....   |                         |
| DUVOIR .....   |                         |
| HARVIER .....  | } Clinique chirurgicale |
| LIAN .....     |                         |
| BASSET .....   |                         |
| CADENAT .....  |                         |
| HEITZ-BOYER .  |                         |
| MOCQUOT .....  |                         |
| MOURE .....    |                         |
| SCHWARTZ ....  |                         |

### MM.

|                |                         |
|----------------|-------------------------|
| GUENIOT .....  | } Clinique obstétricale |
| LE LORIER..... |                         |
| LEVY-SOLAL ..  |                         |
| METZGER .....  |                         |

## V. — Chargés de cours

### MM.

|                        |                      |
|------------------------|----------------------|
| CHAILLEY-BERT, agrégé. | Education physique.  |
| FREY .....             | Stomatologie.        |
| LEDoux-LEBARD .....    | Radiologie clinique. |
| WEIL-HALLE .....       | Puériculture.        |

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

A MES PARENTS

Témoignage de reconnaissance et  
d'affection.

A MES AMIS



A MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BINET

*Professeur de Physiologie  
Médecin de l'Hôpital Necker*

Hommage de vive gratitude.





VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS



# ESSAIS DE PERFUSION PULMONAIRE

---

## CHAPITRE PREMIER

### Technique expérimentale

Différents auteurs ont abordé l'étude de la perfusion du poumon. STARLING, dans sa préparation classique de cœur-poumons, utilise un ensemble biologique représenté par un cœur isolé pourvu des deux poumons, mais ce physiologiste n'a intercalé le poumon dans sa préparation que pour assurer l'hématose du sang perfusé.

Afin de n'étudier qu'un seul organe, le poumon, il nous a semblé intéressant de recourir à un dispositif dans lequel le cœur est remplacé par un appareil artificiel, le sang ne circulant uniquement qu'à travers le réseau pulmonaire.

Nous nous sommes arrêté à la technique préconisée par LÉON BINET et MAYER, qui nous a servi dans nos essais. Cette méthode est précise et nous rapproche autant que cela est possible des conditions physiologiques nécessaires au bon fonctionnement d'un organe isolé plus ou moins de l'organisme.

Le principe de la méthode est basé sur l'appareil dit « évacuateur » dont les avantages pratiques sont

déjà reconnus pour certaines interventions chirurgicales.

Cet appareil est dérivé de la seringue Louis-Jubé avec, comme modification principale, l'introduction d'un mouvement de rotation venant remplacer un mouvement de va-et-vient.

Cette modification a permis d'adapter l'appareil sur un moteur électrique, d'où la possibilité d'assurer un fonctionnement continu pendant un temps très prolongé et de réaliser ainsi une sorte de cœur artificiel, envoyant rythmiquement, avec une fréquence réglable, une quantité toujours égale de liquide (sang citraté ou sang défibriné).

Ces avantages ont permis de réaliser une série de recherches physiologiques sur la perfusion de divers organes. Les résultats obtenus nous semblent devoir retenir l'attention des expérimentateurs.

Une telle préparation cœur-poumons est particulièrement pratique et c'est sur elle que seront branchées les autres préparations, en vue d'irriguer avec du sang artérialisé un organe ou une région.

### **Préparation du système cœur-poumons**

Chez un chien préalablement chloralosé, puis parfaitement saigné (le sang étant recueilli et immédiatement citraté), on installe la respiration artificielle, de préférence avec un appareil à air chaud et on intro-

duit dans l'artère pulmonaire une canule de verre qui reçoit le sang citraté de l'appareil perfuseur. D'autre part, une canule obturant l'orifice auriculo-ventriculaire gauche collecte le sang des veines pulmonaires.

Ainsi, dans les deux poumons artificiellement ventilés se trouve réalisée une circulation sanguine, artificiellement entretenue grâce à la projection rythmique dans l'artère pulmonaire de sang citraté ou défibriné pris dans un réservoir. Ce réservoir est plongé dans un bain-marie maintenu à 39°, assurant au sang sa température normale.

De même, la préparation étant terminée, le thorax du chien est recouvert d'une serviette humide et un radiateur électrique le maintient constamment à sa température normale.

Dans les deux réservoirs du perfuseur, l'un et l'autre réchauffés, se trouveront ainsi d'une part le sang du cœur droit et d'autre part le sang du cœur gauche ; il sera ainsi remarquablement facile de faire des prises de sang en vue d'effectuer des examens biochimiques.

Si la durée de l'expérience doit se prolonger un certain temps, les deux réservoirs du perfuseur sont remplacés par un seul où le sang est aspiré puis rejeté continuellement par les deux canules.

### **Préparation du système cœur-poumon-organe**

Il ne nous paraît pas inutile de décrire brièvement cette seconde préparation.

Sur le premier système qui réalise en somme la petite circulation, il est facile de brancher un deuxième perfuseur qui va lancer dans un organe (rein) ou dans une région de l'organisme le sang artérialisé par le premier système.

On a pu ainsi brancher sur la première préparation un rein isolé qui a présenté une sécrétion abondante d'urine.

Il est nécessaire d'introduire dans ce deuxième système une voie de dérivation dont le débit est à régler d'après l'étendue du champ de perfusion, afin que la circulation sanguine dans l'organe envisagé se fasse sous une tension physiologique.

Une telle technique assurant d'une façon prolongée la perfusion d'un organe isolé ou d'une région entière avec un sang réchauffé et normalement oxygéné nous semble particulièrement pratique.

Une telle technique a déjà été utilisée par LÉON BINET et ses collaborateurs pour l'étude de l'action du poumon sur les graisses. Nous n'avons pas à développer ici les résultats enregistrés, car notre travail s'est seulement borné à envisager l'action du poumon sur quelques substances connues et plus particulièrement sur des substances toxiques.

Nous avons pu ainsi étudier l'action de cet organe : sur quelques alcaloïdes, comme :

la Nicotine (pure Poulenc) ;

la Morphine ;

la Strychnine ;

sur un glucoside :

la Strophantine.  
enfin sur l'Adrénaline.

Ces composés étaient intimement mélangés au sang de perfusion.

Des dosages effectués par ailleurs nous ont permis d'étudier l'action du poumon sur le cholestérol et nous résumerons à la fin de notre travail les résultats obtenus.

### Conduite de nos expériences

Un chien, préalablement chloralosé, est saigné. Nous recueillons le sang sur du citrate de soude en agitant. A ce sang on mélange intimement la substance dont nous rechercherons l'action du poumon après l'avoir dissoute dans une petite quantité de sérum physiologique.

La dose employée fut au maximum de 0 gr. 50 pour 1 litre de sang. Nous en prélevons :

350 cc. qui serviront à la perfusion ,

100 cc. qui seront portés à l'étuve à 39° et serviront de témoin ;

100 cc. sur lesquels l'extraction et les recherches seront faites immédiatement.

A la fin de l'expérience les poumons sont prélevés et les recherches y sont effectuées comme sur le sang.

La durée de la perfusion est en moyenne de 3 heures. Une expérience prolongée davantage risquerait d'altérer le tissu pulmonaire.



## CHAPITRE II

### Recherches et dosages

Il nous semble indispensable de résumer les techniques biochimiques dont nous nous sommes servi au cours de ce travail.

Pour les alcaloïdes et glucosides, nous avons employé les méthodes de recherches toxicologiques ordinaires.

Nous avons d'abord fait l'extraction par la méthode de Stas-Otto-Ogier, puis la caractérisation du composé sur le résidu par des réactions chimiques spécifiques.

Les alcaloïdes, corps retirés du règne végétal, ont tous plus ou moins une fonction basique leur permettant de donner avec les acides des sels cristallisables solubles dans l'eau. Leurs molécules renferment de l'azote et de l'oxygène. La nicotine fait exception, elle ne renferme pas d'oxygène.

Les glucosides, également retirés du règne végétal, forment un groupe de corps moins stables que les précédents et se dédoublent en donnant des saccharides et des composés à fonctions organiques plus ou moins variées. Leurs combinaisons avec les acides sont tout à fait instables.

Les solubilités de ces corps dans l'eau, l'alcool,

L'éther, l'acétone sont fort importantes à connaître, car les procédés d'extractions que nous avons employés sont basés sur celles-ci.

La solubilité dans les solvants organiques est en général beaucoup plus grande que la solubilité dans l'eau, la solution aqueuse de l'alcaloïde agité avec un solvant organique cède à celui-ci la base qu'elle contient.

Inversement les sels d'alcaloïdes sont plus solubles dans l'eau que dans les dissolvants organiques tels que l'éther ou l'alcool amylique ; en sorte que l'agitation d'un dissolvant contenant l'alcaloïde libre avec une solution d'acide étendue a pour effet de faire passer la base à l'état de sel dissous dans le liquide acide.

Les méthodes d'extraction suivantes sont basées sur ces propriétés.

### Méthode de Stas-Otto-Ogier

1° Solubilité dans l'eau et l'alcool des sels que forment les alcaloïdes avec certains acides organiques (acide tartrique) ;

2° Décomposition de ces sels par les alcalis ou par des bicarbonates alcalins ;

3° Solubilité dans l'éther des alcaloïdes mis en liberté par l'action des alcalis.

Le sang est versé en mince filet dans deux fois son poids d'alcool à 95° préalablement chauffé à 60° au bain-marie en ayant bien soin de verser le sang dans l'alcool. Nous avons en effet constaté que de cette façon la précipitation des matières protéiques était plus complète et par la suite l'épuisement du précipité se faisait beaucoup plus rapidement que lorsque nous versions l'alcool dans le sang.

Le mélange est acidifié par 2 gr. d'acide tartrique pour 100 cc. du mélange. Le bain-marie est tenu à température constante pendant vingt minutes.

Pour l'extraction du poumon, nous commençons par broyer celui-ci finement au moulin puis nous le triturons au mortier avec du sable lavé. Nous opérons ensuite comme précédemment.

Le liquide est séparé par filtration sur filtre de Buchner à la trompe à eau. Le précipité ainsi séché est repris deux fois par l'alcool et trituré au mortier en ayant soin de le maintenir en milieu acide.

Tous ces filtrats sont réunis et mis à distiller. La distillation demande de grandes précautions pour ne pas altérer l'alkaloïde facilement détruit par la chaleur.

L'appareil à distiller comprend un ballon dans un bain-marie dont la température ne dépasse pas 40°, sur celui-ci un tube de sûreté laisse passer de fines bulles d'air facilitant l'ébullition ; le réfrigérant est suivi de deux flacons laveurs, le premier servant à recueillir le distillat, le deuxième est relié à la trompe

à eau et sert de réservoir de sûreté en cas de reflux de la trompe. L'appareil est fermé avec le plus grand soin et on fait le vide par la trompe à eau.

On distille ainsi la majeure partie de l'alcool. Le liquide restant contient avec l'alcaloïde des impuretés, entre autres les graisses en suspension. On s'en débarrasse, soit par filtration sur filtre Buchner, soit par centrifugation.

La solution aqueuse acide restante est remise à distiller presque jusqu'à siccité. Le résidu est repris par l'alcool à 95° filtré, redistillé, puis enfin repris par l'alcool absolu.

Distillé, ce dernier résidu est repris par l'eau. Cette solution aqueuse acide contient encore des impuretés dont on se débarrasse par un lavage à l'éther dans une ampoule à décantation (Orto).

Le résidu de l'évaporation de l'éther est mis de côté : les glucosides ne formant pas de composés stables avec les acides passent dans le premier lavage.

Si la solution aqueuse acide est trouble, on fait un lavage à l'éther de pétrole qui enlève les dernières traces de graisses.

La solution acide est traitée par un alcali ou un bicarbonate alcalin différents suivant l'alcaloïde que l'on recherche. Celui-ci ainsi libéré est extrait par agitation dans une ampoule à décantation avec l'éther. On fait plusieurs extractions successives si cela est nécessaire.

Pour la nicotine la solution acide après lavage à l'éther de pétrole est alcalinisée par l'ammoniaque

puis agitée avec l'éther. Ce dernier mis à évaporer laisse déposer un dépôt huileux brunâtre.

On peut encore purifier la nicotine en traitant ce dépôt par une solution chlorhydrique, on clarifie par centrifugation. Cette solution alcalinisée par la potasse cède sa nicotine à l'éther par agitation.

Il est beaucoup plus délicat d'isoler la morphine de la solution aqueuse acide. En effet si la morphine après sa mise en liberté par un alcali a eu le temps de prendre l'état cristallin, elle devient presque complètement insoluble dans l'éther et il devient impossible de la récupérer. On évite cet inconvénient en mettant la solution aqueuse acide de morphine d'abord en contact avec l'éther, puis on ajoute une solution de bicarbonate de potasse par petites portions, en agitant chaque fois jusqu'au virage au bleu du papier de tournesol.

Grâce à leur faible combinaison avec les acides, les glucosides sont cédés beaucoup plus facilement. En effet après lavage par l'éther de pétrole on traite la solution acide par l'éther : les glucosides passent directement dans ce dernier.

La méthode de Stas-Otto est la seule capable d'extraire du sang ou d'un tissu un alcaloïde ou glucoside : elle est employée couramment en toxicologie.

Les réactions chimiques des alcaloïdes sont extrêmement sensibles et permettent de déceler des quantités infinitésimales, même si le poids de poison mis en jeu est très petit.

Nous avons essayé d'en faire une méthode quantitative et nous avons pris comme type de nos recherches la morphine. Les résultats obtenus n'ont pas été très démonstratifs. Le coagulum des matières protéiques entraîne avec lui une grande partie de l'alcaloïde qui devient impossible à récupérer.

D'autres méthodes essayées n'ont pas donné de meilleurs résultats. Nous avons substitué, comme le conseille CHERAMY, l'acétone à l'alcool. En opérant ainsi on obtient un résultat beaucoup plus rapide, l'élimination des protéines se fait dans de meilleures conditions et on évite ainsi les émulsions gênantes avec les solvants volatils, mais on a encore une grosse perte de l'alcaloïde.

La défécation préalable par l'acide trichloracétique n'est pas préférable.

L'extraction par le noir animal n'est jamais complète et entraîne également des impuretés.

L'alcaloïde ou le glucoside ayant été extrait, puis purifié, il nous reste à le caractériser.

#### CARACTÉRISATION

Nous avons caractérisé l'alcaloïde au moyen de réactions de précipitation ou de coloration.

La réaction se fait dans un verre de montre en mettant une parcelle du résidu avec une à deux gouttes de réactif.

I. — *Nicotine* (pure Poulenc)  $C^{10}H^{14}N^2$ .

Alcaloïde sans oxygène, à noyau pyridinique.

Liquide huileux brunissant à l'air, répandant facilement des vapeurs irritantes. Très soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther. Ce dernier l'enlève aux solutions aqueuses.

L'*extraction* se fait facilement, il faut toutefois se garder d'élever la température pour éviter sa volatilisation.

*Réactions.* — Réactif de Bouchardat (iodure de potassium iodé) donne un précipité jaune avec une petite quantité de réactif, un précipité kermès en augmentant la quantité de réactif.

L'acide silicotungstique donne un précipité blanc abondant.

Le tannin précipite en blanc les solutions aqueuses de nicotine.

Au voisinage de l'acide chlorhydrique la nicotine émet des vapeurs blanches .

L'acide sulfurique donne une coloration rouge, puis lie-de-vin.

Par la chaleur, la nicotine émet des vapeurs irritantes à odeur de tabac.

La réaction de Roussin est considérée comme la meilleure.

A une solution éthérée à 1 % de nicotine, on ajoute une même quantité de solution éthérée d'iode à 1 %.

Il se forme un trouble, puis des cristaux bruns demandant souvent un certain temps à se former.

## II. — *Morphine* $C^{17}H^{19}NO^3H^2O$ .

Le plus important des alcaloïdes de l'opium, dérivé du groupe phénanthrène, se présente cristallisé.

Nous l'avons employé sous forme de chlorhydrate soluble dans l'eau.

La morphine cristallisée est insoluble dans l'éther, amorphe elle se dissout bien. L'alcool amylique la dissout bien sous ces deux formes.

Le noir animal fixe la morphine.

*L'extraction.* Comme nous l'avons indiqué précédemment, il faut avoir soin lorsqu'on libère la morphine-base d'ajouter l'éther à la solution acide avant le bicarbonate de potasse.

*Réactions.* — Le réactif de Bouchardat donne un précipité abondant.

L'acide silicotungstique donne également un précipité blanc.

Avec le perchlorure de fer on a une coloration bleue en milieu neutre.

La réduction de l'acide iodique, caractérisée par une coloration brune de l'iode mis en liberté, est spécifique en présence d'ammoniaque.

Le réactif de Fröhde (sulfomolybdate de soude) donne une coloration lilas peu intense, assez fugace, mais très sensible et caractéristique.

Le réactif de Marquis (acide sulfurique formolé) donne une coloration violette intense.

Le réactif de Denigès également très sensible donne une coloration rouge.

### III. — *Strychnine* $C^{21}H^{22}N^2O^2$ .

Alcaloïde de la noix vomique, fut employé à l'état de sulfate cristallisé.

*L'extraction* ne présente pas de difficulté, la strychnine étant un des alcaloïdes les plus stables.

*Réactions.* — Le réactif de Bouchardat donne un précipité kermès.

Une solution de bichromate donne un précipité avec une solution de strychnine à 1 pour 200. Ce précipité est soluble dans l'acide sulfurique en donnant une coloration bleue-violette. Il faut éviter un excès de bichromate.

Le réactif de Mandelin est très sensible, donne une coloration violette virant au rose.

### IV. — *Strophantine*.

Glucoside retiré du *Strophantus hispidus*, se présente en poudre cristalline soluble dans l'eau (1 pour 43).

*Extraction.* — La strophantine est isolée par agitation de la solution aqueuse acide avec l'éther.

*Réactions.* — Le tannin donne avec la strophantine un précipité blanc qui se dissout dans un excès de strophantine.

L'acide sulfurique à 10 pour 100 et chauffé vers 45° donne une coloration vert-clair puis violette.

Une goutte de perchlorure de fer et une goutte d'acide sulfurique ajoutées à la strophantine donnent une coloration jaune passant au rose.

## V. — *Adrénaline.*

Il nous a paru intéressant d'étudier l'action du poumon sur un composé retiré de l'organisme. Notre choix s'est porté sur l'adrénaline à cause de son importance en physiologie et de son dosage qui peut être fait assez rapidement et d'une façon précise.

L'adrénaline est le 3-4 dioxypénylméthylaminoéthanol secondaire, il comprend un noyau benzénique avec deux oxhydriles phénoliques. C'est donc un corps facilement oxydable et donnant facilement des réactions colorées.

*Dosage.* — Nous avons employé la méthode de dosage récemment mise au point par Georges WEL-  
LER, au laboratoire de physiologie de la Faculté de Médecine. Parmi les nombreuses réactions colorées de l'adrénaline son choix s'est fixé de préférence sur la coloration violette donnée par l'iode à cause de sa facilité, sa régularité, son intensité et son indépendance relativement grande vis-à-vis de l'acidité du milieu.

*Préparation de l'extrait.* — Les réactions de l'adrénaline présentent leur maximum d'intensité en milieu légèrement acide. Il faut d'autre part éliminer les matières protéiques agissant sur la coloration et éviter la chaleur qui détruit l'adrénaline, aussi l'acide trichloracétique a paru le plus apte à séparer convenablement toutes les matières protéiques.

Nous employons une solution d'acide trichloracétique à 10 % en ayant soin de triturer au mortier le coagulum formé. Il est en effet démontré que le morcellement du coagulum à la baguette de verre est insuffisant.

Le pH du filtrat a également une grande importance sur l'intensité de la réaction. En ajoutant un sel tampon tel que l'acétate de potasse et faisant la mesure du pH, la coloration rose due à l'iode ne se manifeste parfaitement qu'entre pH 3 et pH 4.

Un tel pH est obtenu en ajoutant un dixième d'acétate de potasse au filtrat.

*Technique.* — Pour les dosages d'adrénaline dans le sang nous avons procédé de la façon suivante :

5 cc. de sang sont mélangés à 30 cc. de solution d'acide trichloracétique à 10 %, on triture au mortier puis on filtre au Buchner. Le résidu est repris au mortier par 10 cc. d'acide trichloracétique à 10 % puis filtré. On recommence encore deux fois la même opération avec 10 cc. d'acide trichloracétique à chaque fois.

Le filtrat obtenu est parfaitement limpide, incolore ou légèrement jaunâtre.

On ajoute un dixième d'acétate de potasse, soit 6 gr. environ et on laisse le tout au repos pendant trente minutes pour obtenir l'équilibre complet du pH.

On divise la solution en deux parties égales : à l'une on ajoute 0 milligr. 10 d'adrénaline, soit  $1/10^{\circ}$  de centimètre cube de solution au  $1/1000^{\circ}$  du commerce. A chaque partie on verse 5 cc. de solution d'iode N/100. On agite et on laisse reposer 15 minutes.

On verse alors deux gouttes d'empois d'amidon et l'excès d'iode est décoloré par quelques gouttes de solution d'hyposulfite N/10. A ce moment une belle coloration violette ou rouge-lilas apparaît. On équilibre les deux solutions au même volume par addition d'eau distillée s'il y a lieu et on procède à la comparaison au colorimètre. La coloration la plus intense d'un côté correspond à l'addition de 0 milligr. 10 d'adrénaline. On obtient ainsi des colorations d'intensités différentes mais identiques et parfaitement comparables.

La coloration obtenue demeure stable plusieurs heures. En présence d'un excès d'hyposulfite, la nuance violette disparaît assez vite et la solution devient rouge pas très stable.

L'adrénaline se conserve sans altération pendant 48 heures dans l'acide trichloracétique.

La coloration à l'iode est encore visible dans la solution trichloracétique et acétate de potasse pour une dilution de  $1/600.000$ .

*Calcul.* — Soit  $n$  le chiffre obtenu au colorimètre,

x la quantité d'adrénaline contenue dans l'extrait total.  
Par simple calcul on a la formule :

$$x = \frac{2 n \times 0,1}{1 - n},$$

### Cholesterol

Nous avons opéré les dosages de cholestérol sur le sang total, mettant ainsi de côté les variations qui peuvent se produire uniquement entre les globules et le sérum.

Nous avons fait ces dosages par la méthode de A. GRIGAUT, le résultat exprimant ainsi le cholestérol total.

#### DOSAGE.

##### 1° *Extraction* :

Dans une ampoule à décantation de 60 cc. on introduit dans l'ordre et en agitant après chaque addition :

Sang total : 2 cc. à la pipette.

Alcool sodé à 1 % de soude : 12 cc. à l'éprouvette.

Ether : 15 cc.

On laisse reposer 10 minutes et on soutire la couche inférieure, on lave deux fois en faisant couler à chaque fois 20 cc. d'eau le long des parois de l'ampoule pour éviter l'émulsion.

Après séparation complète, l'éther est versé par le goulot dans une capsule, on lave l'appareil deux fois avec 2 à 3 cc. d'éther et on fait évaporer le tout au bain-marie.

2° Réaction de Liebermann :

Le résidu repris par le chloroforme donne avec l'anhydride acétique et quelques gouttes d'acide sulfurique une coloration verte. On compare en faisant la même réaction sur une solution chloroformique titrée de cholestérol.

Mais il arrive quelquefois que la teinte ne soit pas tout à fait comparable par suite de traces d'impuretés. Comme pour l'adrénaline, on procède à l'artifice suivant :

On reprend le résidu par 5 cc. de chloroforme et on divise en deux parties égales dans des éprouvettes graduées spéciales : soit 2 cc. 5 dans chaque. Dans l'une on ajoute 2 cc. 5 de solution chloroformique de cholestérine à 0 gr. 06 pour 100 cc., dans l'autre on équilibre avec 2 cc. 5 de chloroforme. Puis on ajoute dans chaque 2 cc. d'anhydride acétique et 5 gouttes normales d'acide sulfurique. On agite.

Au bout d'une demi-heure, une belle teinte verte s'est développée. On fait la lecture au colorimètre.

Pour les dosages dans le poumon, on en prélève une parcelle que l'on essuie et on en pèse exactement 0 gr. 50 qui, découpés en petits morceaux, sont mis dans un flacon de 90 cc. avec 30 cc. d'alcool à 70° renfermant 1 % de soude. On chauffe au bain-marie jusqu'à dissolution et réduction du volume de moitié.

On transvase le liquide dans l'ampoule à décantation avec 15 cc. d'éther et on opère comme précédemment.

Ces différentes techniques expérimentales et biochimiques vont nous permettre d'aborder les deux chapitres suivants :

- 1° Action du poumon isolé sur quelques substances spécifiques toxiques.
- 2° Action du poumon sur le cholestérol.



## CHAPITRE III

### **Action du poumon sur quelques substances toxiques**

Un poison ou une substance médicamenteuse peut pénétrer dans l'organisme par trois voies principales:

- a) la voie digestive,
- b) la voie sous-cutanée,
- c) la voie circulatoire.

Dans le premier cas, il traverse les membranes intestinales, le foie, le poumon pour se répandre ensuite dans les vaisseaux artériels ; dans les deux autres cas le poumon est le seul organe qu'il rencontre avant d'arriver à la circulation générale. Or de nombreuses recherches démontrent que les membranes de l'intestin et surtout le foie sont capables d'arrêter, de transformer et de neutraliser certains poisons.

Des expériences tendent également à établir qu'il en est de même pour le poumon.

A cet organe est dévolu un rôle protecteur d'une certaine importance.

Nous nous sommes efforcé d'étudier l'action du poumons sur quelques corps définis en limitant nos recherches au point de vue chimique.

Dans des recherches antérieures, H. ROGER a insisté sur la fonction antitoxique du poumon.

Nous ne pouvons mieux faire que de rapporter les résultats qu'il a publiés :

La méthode expérimentale employée par H. ROGER est fort simple. Il suffit d'injecter comparativement la solution toxique par une veine périphérique ou par le bout central de l'artère carotide primitive droite. Dans cette deuxième expérience le sang est amené dans l'aorte est intimement mélangé au sang ; il va se déverser dans tout l'organisme, particulièrement il arrive aux centres nerveux sans avoir subi l'action des poumons.

En apparence simple, le procédé exige des précautions minutieuses.

Le poison est dissous dans du sérum physiologique en quantité suffisante et il est surtout très important de pousser l'injection avec une vitesse exactement déterminée. En effet, en opérant sur des animaux de même espèce, même poids, dans le même vaisseau, on fait varier la toxicité du simple au double et même triple et quintuple en modifiant la vitesse de l'injection.

D'autre part, en tenant compte des règles précédentes ainsi posées, on obtient des résultats constants d'une précision remarquable.

L'animal choisi par H. ROGER fut le lapin ; il étudia d'abord l'action du poumon sur le sulfate de strychnine. Une dilution à 1 pour 1000 est injectée à raison

de 2 cc. par minute et par kilogramme du poids de l'animal. La dose mortelle est de 0 mgr. 15 par kilo quand le liquide est poussé par le bout central de la carotide et de 0 mgr. 6 quand il est introduit par une veine périphérique.

Réciproquement, quand on accélère l'injection intraveineuse de façon à introduire 3 cc. 5 par kilogramme et par minute, la mort survient quand l'animal a reçu 0 mgr. 5 par kilogramme.

Ainsi donc, si le liquide est poussé deux fois plus vite dans la veine que dans l'artère, l'action protectrice du poumon apparaît encore avec la plus grande netteté.

BOERI et GIURAMMA, se servant de la technique de H. ROGIER, essayèrent sur des chiens l'action du poumon sur plusieurs poisons. L'action du poumon est indéniable dans tous les cas, mais la quantité neutralisée a présenté de grandes variations. Le rôle protecteur peu marqué avec l'acide propionique et la morphine, a été surtout manifeste avec l'acide oxalique, lactique, le bicarbonate d'ammoniaque, l'hydrogène sulfuré, l'acide éthyldiacétique.

H. ROGER, de son côté, étendit ses travaux sur trois autres poisons : le carbonate d'ammoniaque, le sulfhydrate d'ammoniaque, et la nicotine, enfin sur une sécrétion organique : l'urine.

Une solution au 1/100<sup>e</sup> de carbonate d'ammoniaque du commerce était introduite avec une vitesse constante de 2 cc. par minute et par kilogramme.

En injection intraveineuse, la dose mortelle a été de 0 gr. 29.

En injection intracarotidienne, la dose mortelle a été de 0 gr. 15.

Quand la substance traverse le poumon la toxicité diminue de près de moitié.

Une solution à 1,33 pour 100 de sulfhydrate d'ammoniaque a été injectée à la vitesse de 3 cc. par minute et par kilogramme.

En injection intraveineuse, dose mortelle 12 ou 13 cc. de la dilution.

En injection intracarotidienne, dose mortelle 6 ou 7 cc. de la dilution.

Le poumon n'agit pas indifféremment sur toutes les substances qui lui arrivent. Ainsi la dose mortelle de l'urine normale ne varie pas quelque soit le mode d'introduction employée. Son action sur ce composé est donc nulle.

Pour la nicotine, l'action convulsivante particulière de cet alcaloïde, éminemment toxique, exigea des précautions spéciales qui furent inutiles dans le cas de la strychnine.

Pour ce dernier alcaloïde, l'hyperexcitabilité de la moelle (exagération des réflexes), convulsions toniques se déroulent progressivement. La détermination des doses convulsivantes et mortelles est ainsi facile.

Tout se passe différemment pour la nicotine.

En utilisant une solution à 0 gr. 0003 pour 100, on verra le premier centimètre cube provoquer de violentes réactions : dyspnée, agitation, puis convulsions cloniques. En continuant l'injection la mort ne tarde pas à survenir.

Mais en opérant lentement, on introduit 1 cc. à la première minute, 2 cc. à la minute suivante et on accélère progressivement : les réflexes s'affaiblissent et l'animal supporte la suite de l'injection avec un calme relatif.

On peut ainsi injecter 6 cc. sans provoquer aucun trouble. La dose mortelle peut varier de 4 à 29 mmgr. par kilo.

Voici le résultat des expériences faites à ce sujet :

Solution de nicotine à 29,1 mmgr. pour 100 cc. de sérum physiologique.

|                                                   | Lapin<br>1.860 g. | Lapin<br>1.780 g. | Lapin<br>1.510 g. |
|---------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Quantité de la solution<br>introduite à la fin de |                   |                   |                   |
| la 1 <sup>re</sup> minute.....                    | 7 cc.             | 2 cc.             | 1 cc.             |
| 2 <sup>e</sup> — .....                            | 15 cc.            | 5 cc.             | 2 cc.             |
| 3 <sup>e</sup> — .....                            | 21 cc.            | 10 cc.            | 5 cc.             |
| 4 <sup>e</sup> — .....                            | 23 cc.            | 15 cc.            | 8 cc.             |
| 5 <sup>e</sup> — .....                            | 25 cc.            | 22 cc.            | 14 cc.            |
| 6 <sup>e</sup> — .....                            | 27 cc.            | 29 cc.            | 20 cc.            |
| Quantité injecté par<br>chaque min. ultérieure    |                   | 7 cc.             | 6 cc.             |
| Quantité mortelle pour<br>l'animal .....          | 27 cc.            | 75 cc.            | 150 cc.           |
| Dose de nicotine mor-<br>telle par kilo.. mmg.    | 4,2               | 12,3              | 29                |

Les conditions de l'injection étant ainsi nettement définies, nous résumons quatre expériences compara-

tives suivant la voie de pénétration, dont les résultats sont convaincants :

La solution de nicotine est la même que précédemment.

|                                                   | injection<br>intraveineuse |          | injection<br>intracarotidienne |          |
|---------------------------------------------------|----------------------------|----------|--------------------------------|----------|
|                                                   | Lapin                      | Lapin    | Lapin                          | Lapin    |
|                                                   | 1.950 g.                   | 1.510 g. | 1.800 g.                       | 2.025 g. |
| Quantité de la solution introduite à la fin de la |                            |          |                                |          |
| 1 <sup>re</sup> minute                            | 1 cc.                      | 1 cc.    | 1 cc.                          | 1 cc.    |
| 2 <sup>e</sup> —                                  | 3 cc.                      | 2 cc.    | 2 cc.                          | 2 cc.    |
| 3 <sup>e</sup> —                                  | 6 cc.                      | 5 cc.    | 5 cc.                          | 5 cc.    |
| 4 <sup>e</sup> —                                  | 9 cc.                      | 8 cc.    | 8 cc.                          | 8 cc.    |
| 5 <sup>e</sup> —                                  | 15 cc.                     | 14 cc.   | 14 cc.                         | 14 cc.   |
| Quantité injectée pour chaque minute ultérieure : |                            |          |                                |          |
|                                                   | 6 cc.                      | 6 cc.    | 6 cc.                          | 6 cc.    |
| Quantité mortelle pour l'animal :                 |                            |          |                                |          |
|                                                   | 173 cc.                    | 150 cc.  | 60 cc.                         | 80 cc.   |
| Dose de nicotine mortelle par kilo :              |                            |          |                                |          |
| mmgr. ....                                        | 25                         | 29       | 9,7                            | 11,5     |
| <hr/>                                             |                            |          |                                |          |
| Moyenne ...                                       | 27 mmgr.                   |          | 10,6 mmgr.                     |          |

Les chiffres obtenus présentent une concordance remarquable. En prenant la moyenne des deux séries d'expériences, on constate que la toxicité varie de 1 à 2,54 suivant que le poison traverse ou ne traverse pas le réseau pulmonaire.

Il faut également remarquer que l'action du poumon déjà si manifeste doit être en réalité beaucoup plus marquée que ne l'indique les chiffres.

Alors même que l'injection était faite par le bout central de la carotide, une partie du liquide revient au poumon. Ceci est démontré par l'expérience suivante :

On injecte dans l'artère carotidienne une solution d'hydrogène sulfuré : un papier réactif à l'acétate de plomb placé devant les narines de l'animal ne tardera à noircir.

Il en est de même, d'ailleurs, pour le foie, avec les injections comparatives par la veine porte ou par les veines périphériques. Dans ce dernier cas l'action du foie n'est pas complètement supprimée, une partie du poison revient au foie, puisque le tronc porte ne laisse passer que le douzième de la masse totale. Au contraire la totalité du sang veineux passe par le poumon. Il en résulte que le rôle de cet organe est appelé plus souvent à s'exercer : il doit donc probablement être plus important.

Il serait intéressant de savoir si le rôle antitoxique du poumon n'est pas en relation avec les phénomènes d'oxydation qui se développent à son niveau. On peut faire varier les oxydations par des inhalations (oxygène, hydrogène).

Une canule, placée dans les voies respiratoires d'un chien trachéotomisé, est mise en communication par une soupape de Muller avec un ballon d'oxygène, le gaz expiré étant rejeté au dehors.

Les expériences précédentes sont renouvelées par injections intraveineuses de carbonate d'ammoniaque et d'urines pathologiques. Aucune différence n'a été relevée.

La plupart des recherches furent faites sur la nicotine : la dose mortelle fut de 23 mmgr. au lieu de 27 en moyenne, soit une différence négligeable.

Des recherches comparatives faites avec des injections intracarotidiennes chez des animaux recevant les uns de l'air, les autres de l'oxygène, montrèrent des résultats bien différents.

Les animaux soumis aux inhalations d'oxygène résistent beaucoup plus longtemps. La dose mortelle est alors de 22 mmgr. se rapprochant de la dose mortelle par voie intraveineuse.

La suroxydation du sang augmente la résistance des tissus à l'action des poisons surtout de la nicotine, par contre, elle n'augmente pas l'action du poumon et semble plutôt l'entraver légèrement.

Procédant à une série d'expériences d'un autre ordre, H. ROGER a pu étudier l'action du poumon au moyen de la circulation artificielle, perfusion de technique primitive.

Nous croyons inutile de décrire cette technique et nous nous en tiendrons aux résultats obtenus.

Ayant fait circuler dans le poumon 150 cc. de solution de nicotine pendant une demi-heure en assurant la ventilation, le liquide obtenu a été injecté dans les veines suivant les techniques précédentes.

Les résultats ont été d'une netteté remarquable comme le prouvent les expériences suivantes :

|                                                        | Lapin A<br>1.715 gr. | Lapin B<br>1.815 gr. |
|--------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Quantité de la solution in-<br>troduite à la fin de la |                      |                      |
| 1 <sup>re</sup> minute .....                           | 1 cc.                | 1 cc.                |
| 2 <sup>e</sup> minute .....                            | 5 cc.                | 5 cc.                |
| 3 <sup>e</sup> minute .....                            | 9 cc.                | 9 cc.                |
| 4 <sup>e</sup> minute .....                            | 15 cc.               | 15 cc.               |
| 5 <sup>e</sup> minute .....                            | 22 cc.               | 22 cc.               |
| Quantité injectée par cha-<br>que minute ultérieure..  | 8 cc.                | 8 cc.                |
| Quantité mortelle pour l'a-<br>nimal .....             | 123 cc.              | 46 cc.               |
| Dose de nicotine mortelle<br>par kilo ..... mmgr.      | 20,9                 | 7,3                  |

Le lapin A, qui a reçu le liquide ayant circulé dans le poumon, n'a succombé qu'après l'injection d'une dose presque triple de celle qui a tué le témoin B.

Craignant que la volatilité de la nicotine puisse jouer un rôle dans ce cas, l'expérience a été refaite avec le sulfate de strychnine. Une solution à 1 pour 50.000 a été mise en circulation dans les poumons respirant de l'air libre, de l'oxygène ou de l'hydrogène.

L'expérience a été conduite avec les mêmes précautions employées pour les cas de strychnine précédents.

Les résultats, comme pour la nicotine, ont été remarquables :

LAPIN A, 1.750 gr., reçoit dans les veines la solution de sulfate de strychnine à 1 pour 50.000.

On injecte par minute 5 cc.

|                     |                             |
|---------------------|-----------------------------|
| A la 4° minute..... | 20 cc. Grandes convulsions. |
| 7° minute.....      | Reprise de l'injection.     |
| 8° minute.....      | 25 cc. Grandes convulsions. |
| 9° minute.....      | Reprise de l'injection      |
| 9° min. 30 sec..    | Grandes convulsions.        |
| 11° minute.....     | Reprise de l'injection.     |
| 14° minute.....     | 40 cc. Grandes convulsions. |
| 15° minute.....     | Reprise de l'injection.     |
| 18° minute.....     | 54 cc. Grandes convulsions. |

Mort.

*Dose mortelle* : 0,647 mmgr. par kilo.

LAPIN B, 1.760 gr., reçoit le même liquide après circulation pendant demi-heure dans un poumon respirant à l'air libre.

|                       |                                             |
|-----------------------|---------------------------------------------|
| A la 6° min. 20 sec.. | 32 cc. Convulsions légères,<br>pas d'arrêt. |
| 11° minute.....       | 55 cc. Convulsions intenses.                |
| 13° minute.....       | Reprise de l'injection.                     |
| 22° minute.....       | 100 cc. Convulsions.                        |

L'animal, détaché, est pris de violentes convulsions mais il se remet et survit.

*Dose non mortelle* : 1,137 mmgr. par kilo.

Une autre expérience donna :

*Dose mortelle* : 1,165 mmgr. par kilo.

LAPIN C, 1.755 gr., reçoit le même liquide ayant circulé dans un poumon respirant de l'oxygène pur.

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| A la 6° minute..... | 29 cc. Convulsions légères.                             |
| 8° minute.....      | 40 cc. Grandes convulsions.                             |
| 11° minute.....     | Reprise de l'injection.                                 |
| 25° minute.....     | 112 cc. Grandes convulsions.                            |
| 26° minute.....     | Reprise de l'injection.                                 |
| 30° minute.....     | 125 cc. Grandes convulsions,<br>mort 15 min. plus tard. |

*Dose mortelle* : 1,424 mmgr. par kilo.

LAPIN D, 1.815 gr., reçoit le même liquide ayant circulé demi-heure dans un poumon respirant de l'hydrogène pur.

|                     |                                      |
|---------------------|--------------------------------------|
| A la 3° minute..... | 15 cc. Grandes convulsions.          |
| 4° minute.....      | Reprise de l'injection.              |
| 12° minute.....     | 55 cc. Grandes convulsions,<br>mort. |

*Dose mortelle* : 0,606 mmgr. par kilo.

LAPIN E, 1.610 gr., même expérience, mais par injection intra-veineuse plus lente, vitesse 4 cc. à la minute au lieu de 5 cc.

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| A la 6° minute..... | 24 cc. Convulsions.                                           |
| 7° minute.....      | Reprise de l'injection.                                       |
| 14° minute.....     | 52 cc. Série de petites<br>convulsions subintrantes,<br>mort. |

*Dose mortelle* : 0,643 mmgr. par kilo.

Dans ces conditions la solution de sulfate de strychnine tue à la dose de 0,6 mmgr. par kilo. Quand le liquide a circulé pendant demi-heure dans les vaisseaux

pulmonaires la toxicité diminue, il faut une dose presque double pour provoquer la mort.

Cette action du poumon est une action vitale, car elle ne s'accomplit que si la glande reçoit de l'air ou de l'oxygène. Si le poumon reçoit un gaz inerte tel que l'hydrogène, le liquide conserve sa toxicité.

L'ensemble de ces expériences démontre déjà bien qu'il ne s'agit pas d'une simple diffusion de l'alcaloïde dans le parenchyme pulmonaire, il se produit une véritable transformation du poison, peut-être une oxydation.

Pour notre part et nous plaçant à un point de vue purement chimique, nous avons cherché le sort de certains poisons après la perfusion du poumon, suivant la technique de LÉON BINET et C. MAYER, exposée au début de ce travail.

L'expérience fut conduite comme une recherche toxicologique. Nous nous sommes efforcé de démontrer que le poumon était capable non seulement de neutraliser mais de détruire certains poisons. Nous nous efforcerons d'atteindre le même but que H. ROGER par un chemin différent.

### *Nicotine*

#### *Première expérience*

Les méthodes d'extractions et de caractérisations ont déjà été exposées au chapitre précédent.

Chien : 16 kilos. Poids des poumons : 220 gr.

Nicotine pure Poulenc : 0 gr. 60 pour 1.000 cc. de sang citraté.

Sang perfusé : 350 cc.

Durée de la perfusion : 3 heures.

RÉSULTAT :

Sang prélevé avant la perfusion : Présence de Nicotine.

Sang témoin à l'étuve : Présence de Nicotine.

Sang perfusé : Pas de Nicotine.

Poumon : Résidu donnant :

Quelques réactions générales des alcaloïdes positives ;

Réactions spécifiques de la Nicotine négatives.

Au bout de deux heures les poumons sont congestionnés, une baisse de sang dans le vase perfuseur le prouve.

*Deuxième expérience*

Chien : 17 kilos. Poids des poumons : 400 gr. (avec congestion).

Nicotine : 0 gr. 50 pour 1.000 cc. de sang citraté.

Sang perfusé : 350 cc.

Durée de la perfusion : 2 heures.

Au bout de 2 heures, presque tout le sang du vase perfuseur était passé dans les poumons qui présentaient de l'œdème. Le peu de sang restant dans le vase était épais, visqueux, noirâtre. On récupère du sang en perfusant du sérum physiologique. Dans le mélange sang perfusé, sérum physiologique on a pu encore déceler de faibles traces de nicotine.

### *Troisième expérience*

Chien : 20 kilos. Poids des poumons : 350 gr.

Nicotine : 0 gr. 25 pour 1.000 cc. de sang citraté.

Sang perfusé : 350 cc.

Durée de la perfusion : 2 heures 15 minutes.

On arrête l'expérience à ce moment, le sang commençant à baisser dans le vase perfuseur.

#### RÉSULTAT :

Sang prélevé avant la perfusion : Présence de Nicotine.

Sang témoin à l'étuve : Présence de Nicotine.

Sang perfusé : Pas de Nicotine.

Poumon : Résidu :

Réactions générales des alcaloïdes faiblement positives ;

Réactions spécifiques de la Nicotine négatives.

### *Quatrième expérience*

En opposition aux trois expériences précédentes, nous effectuons l'essai de contrôle qui suit :

Nous prenons un poumon normal de chien pesant 200 gr. Nous le broyons et on y incorpore intimement 0 gr. 085 de Nicotine diluée dans un peu d'eau, dose correspondant à la Nicotine perfusée.

On procède ensuite à l'extraction :

La Nicotine se retrouve facilement et toutes les réactions sont positives.

### ***Morphine***

Dans les essais de perfusion de la morphine, nous en avons toujours retrouvé dans le sang perfusé et le poumon. Comparativement au sang témoin, les quantités furent très faibles. D'autre part nous ne pouvons tenir compte des essais de dosage dont le pourcentage d'erreurs fut toujours assez grand.

Nous nous trouvons, d'ailleurs, pleinement d'accord avec BOERI et GIURAMMA, qui constatent que le rôle protecteur du poumon est très peu marqué contre la morphine.

Celle-ci, au contraire, est très rapidement détruite au niveau du foie comme l'a constaté R. FABRE.

### ***Strychnine***

La strychnine, qui est un des alcaloïdes dont la molécule est le plus solide, ne nous a pas donné de résultats très nets.

KANSKY, en étudiant le rôle défensif des poumons, constata également que l'action des poumons sur la strychnine était très faible si on la comparait à leur action sur la nicotine, dont la nocivité est neutralisée trois fois plus énergiquement.

### ***Strophantine***

Ayant voulu étudier l'action du poumon sur un glucoside, notre choix s'est arrêté de préférence sur la strophantine à cause de sa solubilité suffisante dans l'eau.

*Première expérience*

Chien : 14 kilos. Poids des poumons : 220 gr. (congestion).

Strophantine : 0 gr. 50 pour 1.000 cc. de sang citraté.

Sang perfusé : 350 cc.

Durée de la perfusion : 3 heures.

RÉSULTAT :

Sang prélevé avant l'expérience : Présence de strophantine.

Sang témoin à l'étuve : Présence de strophantine.

Sang perfusé : Pas de strophantine.

Poumon : Pas de strophantine.

Au bout de 2 heures, légère congestion des poumons, mais l'expérience peut être continuée pendant les 3 heures.

*Deuxième expérience*

Chien : 20 kilos. Poids des poumons : 190 gr.

Strophantine : 0 gr. 50 pour 1.000 cc. de sang citraté.

Sang perfusé : 350 cc.

Durée de la perfusion : 3 heures.

RÉSULTAT :

Sang prélevé avant l'expérience : Présence de strophantine.

Sang témoin à l'étuve : Présence de strophantine.

Sang perfusé : Pas de strophantine.

Poumon : Pas de strophantine.

### *Adrénaline*

Les dosages ont été faits suivant la méthode de G. Weller déjà indiquée.

#### *Première expérience*

Chien : 17 kilos. Poids des poumons : 205 gr.

Solution d'adrénaline au 1/1000..... 40 cc.

Sang citraté..... 360 cc.

---

400 cc.

50 cc. sont portés à l'étuve comme témoin.

350 cc. sont mis à perfuser.

Durée de la perfusion : 3 heures.

Toutes les heures on prélève 10 cc. de sang correspondant à une dose initiale de 1 mmgr. d'adrénaline, d'une part dans le vase perfuseur, d'autre part dans le témoin mis à l'étuve.

| Prélèvement au bout de | 1 heure | 2 heures | 3 heures |
|------------------------|---------|----------|----------|
| Sang témoin.. mmgr.    | 0,72    | 0,57     | 0,28     |
| Sang perfusé.. mmgr.   | 0,21    | 0,09     | 0        |

#### *Deuxième expérience*

Chien : 17 kilos. Poumon : 417 gr. (avec œdème).

Solution d'adrénaline au 1/1000..... 80 cc.

Sang citraté..... 320 cc.

---

400 cc.

50 cc. sont portés à l'étuve.

350 cc. sont mis à perfuser.

Durée de la perfusion : 3 heures.

Prises de 10 cc. toutes les heures, correspondant à 2 mmgr. d'adrénaline mise au début.

RÉSULTAT :

| Prélèvement au bout de | 1 heure | 2 heures | 3 heures |
|------------------------|---------|----------|----------|
| Sang témoin.. mmgr.    | 1,60    | 1,08     | 0,97     |
| Sang perfusé.. mmgr.   | 0,66    | 0,57     | 0,20     |

La congestion et l'œdème du poumon se manifestent au bout de 2 heures sans interrompre l'expérience.

### *Troisième expérience*

Chien : 27 kilos. Poids des poumons : 210 gr.

Solution d'adrénaline au 1/1000..... 40 cc.

Sang citaté..... 360 cc.

---

400 cc.

50 cc. sont portés à l'étuve.

350 cc. sont mis à perfuser.

Durée de la perfusion : 3 heures.

Prises de 10 cc. du début, après 1 heure 30, puis 3 heures, correspondant à 1 mmgr. d'adrénaline comme dose initiale.

RÉSULTAT :

| Prélèvement au bout de | 15 minutes | 1 h. 30 | 3 heures |
|------------------------|------------|---------|----------|
| Sang témoin.. mmgr.    |            | 0,66    | 0,36     |
| Sang perfusé.. mmgr.   | 0,86       | 0,28    | 0        |

Légère congestion des poumons à la fin de l'expérience.

### *Quatrième expérience*

Les recherches d'adrénaline au niveau du poumon après la perfusion ont été complètement négatives.

De l'ensemble de nos recherches il résulte que certains poisons peuvent être détruits au niveau du poumon.

Il en est ainsi pour la nicotine et la strophantine. L'action destructive du poumon ne paraît pas s'appliquer indifféremment avec la même intensité pour tous les alcaloïdes, puisque certains alcaloïdes, comme la morphine et la strychnine ont été encore retrouvés dans le sang perfusé.

Il est pourtant probable qu'il doit y avoir une destruction partielle de ces derniers, mais les méthodes employées ne sont pas assez sensibles pour pouvoir apprécier un tel résultat.

Pour l'adrénaline les résultats sont tout à fait concluants. Dans les expériences 1 et 3, pour 28 mmgr. d'adrénaline mis en jeu, il y a eu disparition complète, alors que pour une même dose dans le sang témoin on en retrouverait encore 7,84 mmgr. et 10,08 mmgr.

Dans l'expérience 2, pour 56 mmgr. d'adrénaline mis à perfuser, on en a retrouvé 7 mmgr., alors que pour une même dose dans le sang témoin on en retrouverait 33,95 mmgr.

Ainsi, des expériences que nous avons effectuées, nous pouvons conclure que, additionnées au sang qui perfuse un poumon ventilé, certaines substances sont certainement détruites : la nicotine, la strophantine, l'adrénaline, dans les conditions expérimentales que nous avons précisées, sont détruites par le poumon.



## CHAPITRE IV

### Action du poumon sur le cholestérol

On a souvent parlé du rôle antitoxique du cholestérol. Il nous a paru intéressant de voir qu'elles pourraient être les variations du taux du cholestérol dans le sang total pendant la perfusion du poumon suivant différents cas.

D'intéressantes recherches dues à E. ABELOUS et L.-C. SOULA ont démontré l'existence d'une action de la traversée pulmonaire sur le cholestérol sanguin. Dosant cette substance dans le sérum du sang pris avant et après la traversée du poumon, les auteurs ont montré un abaissement du cholestérol après la traversée pulmonaire, allant de 0 gr. 15 à 0 gr. 33 par litre.

Ultérieurement, I.-I. NITZESCU et ses collaborateurs ont confirmé cette notion et ces auteurs soutiennent que cet abaissement du cholestérol après la traversée pulmonaire disparaît chez le chien dépancréaté.

D'autre part, L. BUGNARD voit surtout dans ces modifications un déplacement du cholestérol du fait de la traversée pulmonaire et pour lui, la diminution du cholestérol enregistrée dans le sérum correspond à un

mouvement de ce dernier : mouvement qui se fait de la partie liquide du sang vers les éléments figurés.

Par ailleurs, S. Leites a démontré que l'injection dans la veine jugulaire d'huile d'olive ou d'oléate de soude aboutissait à une augmentation très nette du taux du cholestérol dans le sang artériel, et cet auteur admet *une synthèse possible au niveau du poumon du cholestérol à partir de l'acide oléique*.

Parce qu'on a soutenu un pouvoir antitoxique du cholestérol, nous avons voulu rechercher si dans nos expériences de perfusion sur le poumon isolé, il n'y avait pas de modifications de ce cholestérol, sans avoir la prétention d'en rechercher l'origine.

Les auteurs précédents ont opéré sur le sérum sanguin, nous avons opéré sur le sang total perfusant dans l'organe isolé; nos expériences ont été faites sur six chiens, dont trois avaient subi antérieurement la dépancréatation totale. Elles nous montrent que si l'on fait perfuser du sang citraté à travers un poumon on constate au bout de trois heures une augmentation du cholestérol de 0 gr. 44 par litre de sang.

Si on opère la perfusion sur le poumon du chien dépancraté, on constate un enrichissement de 0 gr. 28 par litre de sang.

De sorte que nous sommes en droit de conclure que du sang, perfusant pendant trois heures dans un poumon, s'enrichit en cholestérol, que l'expérience soit effectuée sur un chien normal ou sur un chien dépancréaté.

## Conclusions

I. — Nous rapportons dans ce travail des expériences de perfusion pulmonaire poursuivies sur le chien en utilisant du sang citraté et en nous plaçant dans des conditions aussi physiologiques que possible.

II. — De nos expériences nous pouvons conclure à une action indiscutable du poumon sur certaines substances introduites dans le liquide perfusé. Des recherches et dosages nous ont montré la disparition de corps tels que la nicotine, la strophantine et l'adrénaline ajoutés au sang de perfusion.

III. — Par ailleurs, en n'envisageant ici que le poumon isolé, cet organe nous a paru capable de produire du cholestérol et d'amener un enrichissement du sang total de 0 gr. 44 par litre de sang après trois heures de circulation.

*Vu :*  
LE DOYEN,  
ROUSSY.

*Vu :*  
LE PRÉSIDENT,  
BINET.

*Vu et permis d'imprimer :*  
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,  
S. CHARLETY.



## Bibliographie

- ABELOUS (J.-E.) et SOULA (L.-C.). — Cholesterol sanguin du cœur droit et du cœur gauche. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1921, t. LXXXV, p. 6.
- BINET (Léon). — Des fonctions internes du poumon. *Traité de Physiologie*, 1934, t. V, p. 285.
- BINET (Léon) et MAYER (C.). — Technique nouvelle de perfusion sanguine. *C. R. des séances de l'Académie des Sciences*, 1929, t. 189, p. 1330.
- BUGNARD (L.). — Régulation cholesterolémique et poumon. *Bul. Soc. Chim. Biol.*, 1930, t. XII, p. 97.
- KANSKY. — Contribution à l'étude du rôle défensif du poumon. *Thèse Saint-Pétersbourg*, 9 novembre 1902.
- NITZESCU (I.-I.), POPESCU (C.) et CADARIU (I.). — Cholesterinémie, cholesterolyse dans le diabète expérimental. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1924, t. XC, p. 1067; 1925, t. XCII, p. 296.
- ROGER (H.). — Action du poumon sur quelques substances toxiques. *La Presse Médicale*, 7 juin 1899, p. 275.
- USUELLI (F.). — Di un preparato pneumo-cardio-viscerale. *Arch. Sci. Biol.*, 1928, t. XI, p. 174.

## TABLE DES MATIÈRES

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| CHAPITRE PREMIER. — Technique expérimentale.                              | 9  |
| CHAPITRE II. — Recherches et dosages.....                                 | 15 |
| CHAPITRE III. — Action du poumon sur quelques<br>substances toxiques..... | 31 |
| CHAPITRE IV. — Action du poumon sur le cho-<br>lestérol .....             | 51 |
| CONCLUSIONS .....                                                         | 53 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                                       | 55 |



